

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨牀と研究 (1999.01) 76巻1号:54～59.

【正しい高血圧コントロール】
各種降圧薬の降圧効果と付加作用
 α 1遮断薬

羽根田俊, 菊池健次郎

特集/正しい高血圧コントロール

各種降圧薬の降圧効果と付加作用

 α_1 遮断薬

羽根田 俊 菊池 健次郎*

はじめに

交感神経系は昇圧系として血行動態の調節や高血圧の成因・病態形成に大きく寄与している。 α_1 遮断薬は交感神経終末から放出されるノルアドレナリン (NA) による動脈の α_1 受容体を介した末梢血管収縮・血管抵抗 (後負荷) 増大を抑制 (図1), 降圧と心拍出量増加効果を発揮する。また, 静脈系の α_1 受容体遮断は静脈の拡張と右心系への静脈還流量の減少に基づく左室前負荷の軽減効果をもたらす。さらに, 交感神経のシナプス前に存在する α_2 受容体を遮断しないため, 神経終末から放出された NA の α_2 受容体刺激の増大に由来する NA 放出の negative feedback (NA 放出抑制) (図1) の促進が生じる。そして, α_1 遮断薬は, 高血圧の予防, 発見, 評価, 治療に関する米国合同委員会の第6次報告 (Joint National Committee: JNC-VI)¹⁾ では薬物療法の第一選択薬の一つに挙げられている。

本稿では α_1 遮断薬の降圧効果, さらにその心保護作用および糖・脂質代謝改善作用などの付加作用

について, 最近の知見を交えながら概説する。

I. α_1 遮断薬の血行動態に及ぼす効果

交感神経受容体は α 受容体と β 受容体に, α 受容体はさらに α_1 受容体と α_2 受容体に分類される。図1のごとく α_1 受容体は交感神経のシナプス後に, α_2 受容体はシナプス前と後に存在する。神経終末より放出された NA はシナプス後の受容体へ結合し様々な生理作用を示すほか, 前述したごとくシナプス前の α_2 受容体に結合し NA の合成, 遊離を抑制し negative feedback 機構を形成している。

α_1 遮断薬は交感神経のシナプス後の α_1 受容体を選択的に遮断, 細動脈拡張による末梢血管抵抗の低下を介して降圧効果を発揮する。そして, この薬剤は, negative feedback 機構を介する NA 放出抑制を遮断しないので, 降圧時にも反射性頻脈を起こしがたい。また, α_1 遮断薬は, 心臓への後負荷低下に基づく心拍出量増加に加え, 静脈拡張に由来する静脈還流減少を介する肺毛細管圧 (左室前負荷,

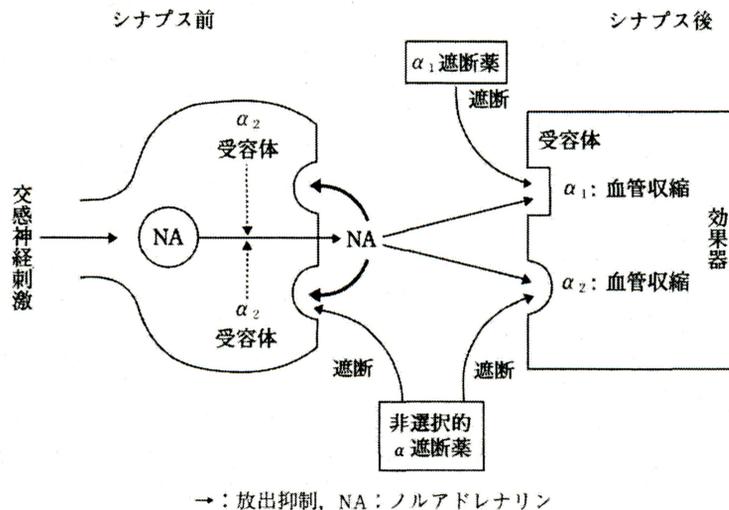


図 1 交感神経終末のシナプス前およびシナプス後 α 受容体とノルアドレナリン放出調節

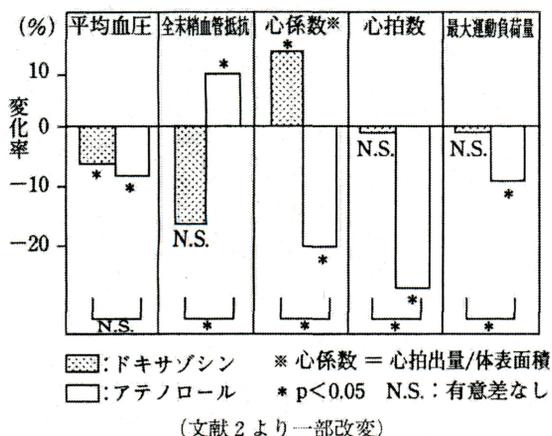


図2 運動負荷時の血行動態

心不全時の肺うっ血) 低減作用および肺血管抵抗低下作用を有する。高血圧患者において、 β_1 遮断薬アテノロールが安静時および運動負荷時の心係数、心拍数を減少させ、最大運動負荷量で示される運動耐容能を減少させるのに対し、 α_1 遮断薬ドキサゾシンは安静時、運動時ともに心拍数の増加を伴わずに心係数を増加させ、運動耐容能には悪影響を与えない(図2)²⁾。

II. α_1 遮断薬の高血圧性心肥大に及ぼす効果

高血圧性心肥大は冠動脈疾患、心不全、突然死のみならず、その他の心血管系疾患の重大な危険因子

とされている。心肥大の成因には物理的な圧負荷³⁾のほかに神経・液性因子の関与が指摘されており、特に交感神経系やレニン・アンジオテンシン系の活性亢進の意義が注目されている。Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)⁴⁾で、軽症高血圧患者において α_1 遮断薬ドキサゾシンが他の降圧薬と同程度の心肥大退縮効果を発揮することが示されている。さらに、筆者らは高血圧自然発症ラットに β_1 遮断薬アテノロールと α_1 遮断薬ブナゾシンのそれぞれを単独長期経口投与し、降圧効果と心肥大退縮効果を検討した。その結果、両薬剤はそれぞれ同程度の降圧効果と心肥大の退縮効果をもたらすこと、さらに摘出ラット心臓における虚血後再灌流時の心機能と心筋エネルギー代謝を両薬剤が改善することを明らかにした(表1)⁵⁾。

III. α_1 遮断薬の血圧変動に及ぼす効果

早朝に多発するとされる不整脈死、心筋梗塞や脳血管障害の発症は早朝の急激な血圧上昇(morning surge)が関連し、これには α 受容体刺激が関与するとされている。Hypertension and Lipid Trial (HALT) 研究⁶⁾により、長時間作用型 α_1 遮断薬ドキサゾシンの就寝前1回投与は夜間の過剰降圧を生じず、24時間にわたり降圧効果を発揮し、その効果は特に午前6時から11時の間で最も優れていることが明らかにされた(図3)。この成績より、早朝に

表1 β_1 遮断薬アテノロールと α_1 遮断薬ブナゾシンの長期投与効果

a. 血圧と心肥大に及ぼす効果 (文献5より引用)

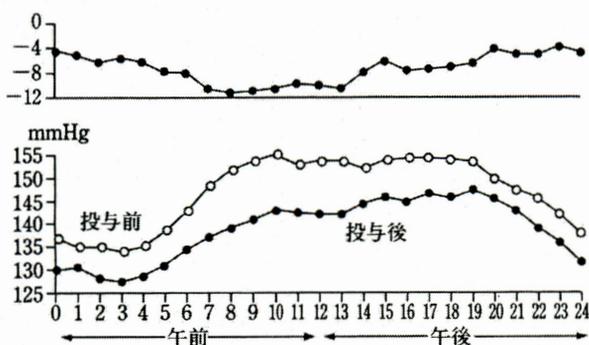
	WKY (n=8)	SHR		
		未治療 (n=8)	アテノロール投与 (n=6)	ブナゾシン投与 (n=6)
収縮期血圧 (mmHg)	120±2	178±6*	152±4**	151±3**
心重量/体重 (×10 ³)	2.921±0.064	3.598±0.040*	3.125±0.022*	3.027±0.041*

b. 摘出灌流心臓における虚血後再灌流時の心機能と心筋エネルギー代謝に及ぼす効果

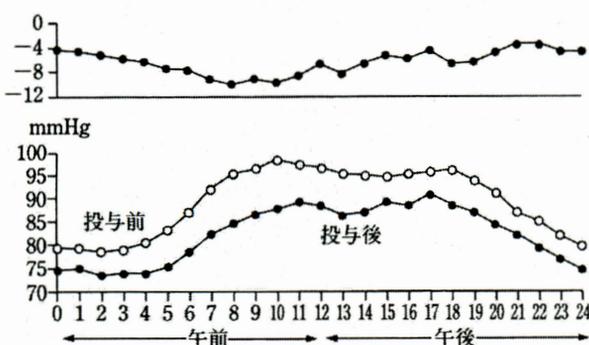
	WKY (n=5)	SHR		
		未治療 (n=7)	アテノロール投与 (n=6)	ブナゾシン投与 (n=5)
Pressure-rate product (×10 ³ mmHg/min)	10.8±2.9	4.4±1.6*	4.1±3.8	14.9±2.7*
組織アデノシン三リン酸 (μmoles/g dry weight)	11.6±0.5	6.3±0.4*	8.2±0.8*	9.3±0.7**
組織クレアチンリン酸 (μmoles/g dry weight)	25.7±1.0	11.1±1.0*	18.4±3.2*	21.9±1.4*

摘出ラット心臓は working heart 法により30分間虚血後30分間再灌流された。
WKY: ウィスター京都ラット, SHR: 高血圧自然発症ラット。
*P<0.05 WKY に対して, **P<0.05 未治療 SHR に対して。

A) 治療による収縮期血圧の変化



治療による拡張期血圧の変化



B) 治療による収縮期血圧の低下

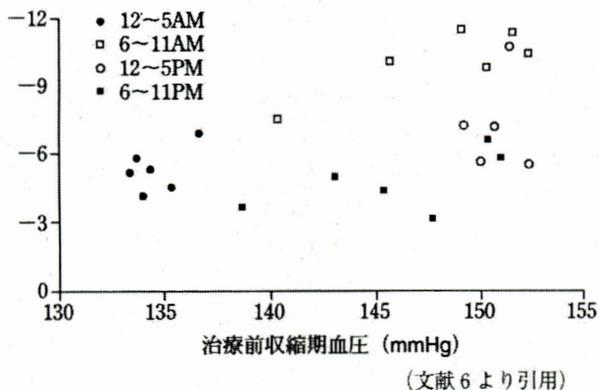


図 3 α_1 遮断薬ドキサゾシン投与前後の血圧日内変動の比較 (A) と各時間帯における降圧の程度 (B)

における心血管系疾患の発症予防に α_1 遮断薬の効果期待される。さらに、HALT 研究⁷⁾により、家庭血圧に比し診察室を訪れた時の血圧、すなわち随時血圧が上昇する白衣高血圧患者において α_1 遮断薬ドキサゾシンは24時間の平均血圧値には著変を与えず、随時血圧値を下降させることが示された (表 2)。

V. α_1 遮断薬の糖代謝に及ぼす効果

本態性高血圧に高率に合併する肥満、糖尿病あるいは耐糖能異常の成因として、組織特異的インスリン抵抗性とそれに伴う高インスリン血症が指摘されている。利尿薬や β 遮断薬の投与は高血圧患者のインスリン感受性を低下させるが、 α_1 遮断薬はアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬とともに糖代謝に悪影響を及ぼさず、逆にインスリン感受性を改善させるとされている (図 4)⁸⁾⁹⁾。 α_1 遮断薬は、交感神経活性を抑制し、末梢血管抵抗を低下、骨格筋への血流量を増加させインスリン感受性を改善させると考えられている。

最近、長時間作用型 Ca 拮抗薬や β_1 選択性と ISA (β_2 刺激作用) を併せ持つ β 遮断薬セリプロロール¹⁰⁾が高血圧患者のインスリン抵抗性を改善させるとの報告がなされている。さらに、インスリン非依存性糖尿病を合併した高血圧患者においても、 α_1 遮断薬ドキサゾシンはブドウ糖負荷試験における血糖やインスリン反応を改善させたという¹¹⁾。しかし、糖尿病性神経障害による自律神経障害を伴う例では、 α_1 遮断薬により起立性低血圧を生じやすく、十分な注意が必要である。

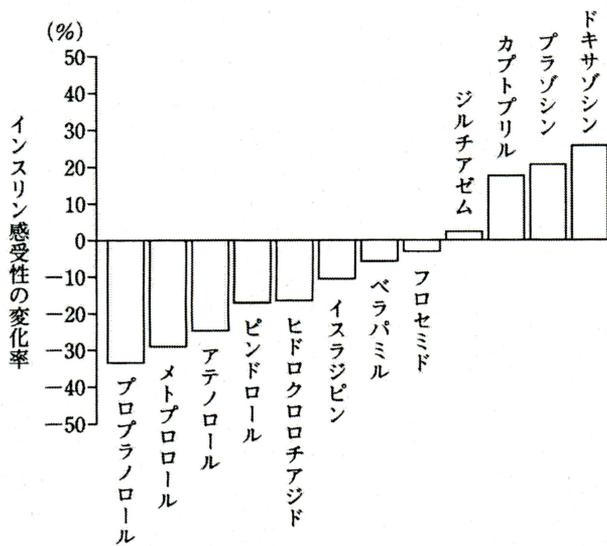
V. α_1 遮断薬の脂質代謝に及ぼす効果

Leren ら¹²⁾は、 α_1 遮断薬プラゾシンが本態性高血

表 2 α_1 遮断薬ドキサゾシンの白衣高血圧に対する効果 (文献7より引用)

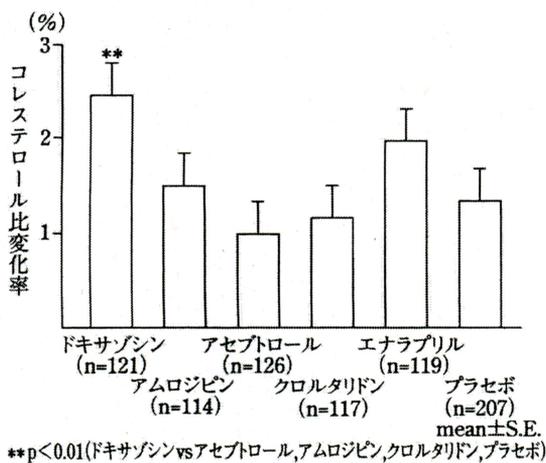
	非白衣高血圧				白衣高血圧			
	ドキサゾシン投与前	ドキサゾシン投与後	差	P<	ドキサゾシン投与前	ドキサゾシン投与後	差	P<
随時 収縮期血圧	157 ± 13	142 ± 14	-15 ± 15	.0001	146 ± 16	135 ± 16	-11 ± 14	.0012
随時 拡張期血圧	101 ± 4	90 ± 8	-11 ± 8	.0001	98 ± 4	84 ± 5	-14 ± 5	.0001
24時間 収縮期血圧	150 ± 10	141 ± 11	-10 ± 10	.0001	132 ± 6	131 ± 9	-0.5 ± 8	n.s.
24時間 拡張期血圧	92 ± 8	85 ± 9	-8 ± 7	.0001	81 ± 4	79 ± 5	-2 ± 6	n.s.
差 収縮期血圧	7	1			14	4		
差 拡張期血圧	9	5			17	5		

Mean ± SE 単位: mmHg



(文献8,9より引用)

図4 各種降圧薬によるインスリン感受性の変化率



(文献14より引用)

図5 各種降圧薬による HDL-コレステロール/総コレステロール比の変化率

圧患者の血清総コレステロール値、中性脂肪値を低下させることを報告した。その後、長時間作用型 α_1 遮断薬であるブナゾシン、テラゾシンやドキサゾシンについても、血清総コレステロール値、中性脂肪値、LDL-コレステロール値、総コレステロール/HDL-コレステロール比を低下させ、HDL-コレステロール値を増加させることが明らかにされている¹³⁾。

前述の TOMHS では、5種類の降圧薬間での降圧効果に有意差は認められなかったが、薬剤投与前と比較した HDL-コレステロール/総コレステロール比は α_1 遮断薬ドキサゾシン投与群でのみプラセボ群に比し有意な増加がみられた (図5)¹⁴⁾。さらに、

HALT 研究では、 α_1 遮断薬ドキサゾシンは収縮期血圧値を16.7mmHg、拡張期血圧値を13.7mmHg 低下させ、血清総コレステロール値を9.7mg/dl減少、HDL-コレステロール値を1.1mg/dl増加させた。これらの成績からドキサゾシン投与により冠動脈疾患発症の危険率が5年間で14.7%、10年間で13.4%減少することが期待されるという¹⁵⁾。

この α_1 遮断薬による脂質代謝の改善機序として、①コレステロール産生の律速段階である HMG-CoA 還元酵素の抑制、②LDL 受容体の活性化、③ α 受容体を介するリポ蛋白リパーゼ抑制の解除、などが考えられている。

VI. α_1 遮断薬の生活の質 (QOL) に及ぼす効果

高脂血症を合併した高血圧患者において、 α_1 遮断薬ドキサゾシンで ACE 阻害薬カプトプリルと同程度の QOL 改善効果が観察されている¹⁶⁾。最近、TOMHS において、男性軽症高血圧患者の勃起不全の発症頻度は、 α_1 遮断薬ドキサゾシン投与群ではプラセボ群に比し低い傾向を示し、さらに、投与開始時に既に勃起不全を有する患者では24ヵ月後のその改善頻度はドキサゾシン群では有意に高いことが示された¹⁷⁾。

VII. α_1 遮断薬の起立性低血圧に及ぼす効果

α_1 遮断薬投与時に最も留意すべきは、初回投与時の過度の降圧、起立性低血圧、めまい、失神発作などの初回投与効果 (first dose effect) の出現である。これらは、糖尿病性神経障害のように圧反射が障害されている場合や減塩食摂取下や利尿降圧薬投与時など脱塩、脱水傾向にあり循環血漿量が減少している時に発現しやすい。起立性低血圧によると思われるめまい、立ち眩み、動悸、頭痛などの症状の頻度はプラゾシンで約12%であるが、長時間作用型であるドキサゾシンでは約2%とその頻度は著減している。さらに、最近、Langenfeld ら¹⁸⁾は、軽症ないし中等症の高血圧患者において α_1 遮断薬ブナゾシンあるいは Ca 拮抗薬ニトレンジピン投与前後で起立 (シェロング) 試験を施行し、両薬剤の影響を検討した。その結果、起立性低血圧によるめまい、立ち眩み、動悸、頭痛などの症状のスコアは初回投与時においてのみ、ブナゾシン群でニトレンジピン群に比し高い傾向を示し、テスト中断率も有意に高かった (図6)。しかし、投与3週後や9週後では

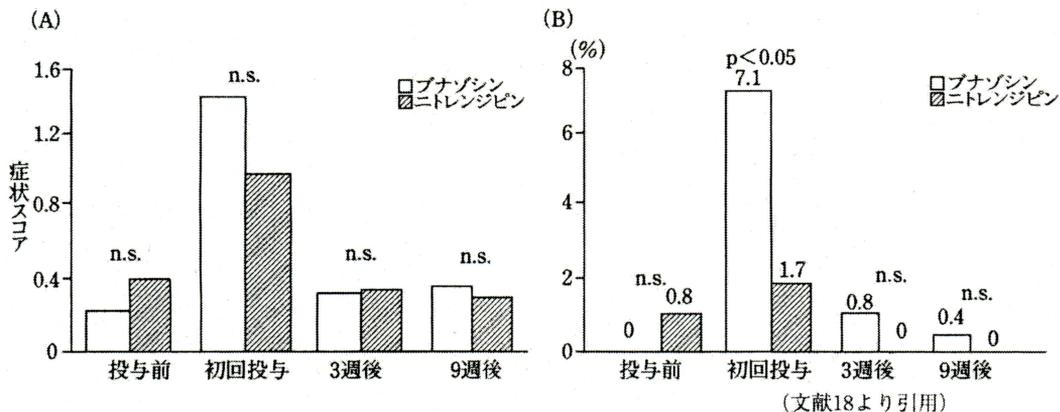


図 6 α_1 遮断薬プラazosinと Ca 拮抗薬ニトレンジピンによるシェロング試験時の症状スコア (A) と中断率 (B)

これらスコアに両薬剤間で差を認めなかった (図 6)。

お わ り に

α_1 遮断薬は降圧効果の他に、心肥大退縮、早朝の血圧上昇の抑制、耐糖能改善、抗高脂血症作用、さらには QOL 改善作用など臨床上有用な付加作用が認められ、高血圧治療の第一選択薬として評価されている。さらに、利尿降圧薬クロルタリゾン、Ca 拮抗薬アムロジピン、ACE 阻害薬リシノプリルおよび α_1 遮断薬ドキサゾシンの心血管事故や生命予後に及ぼす効果を検証する試験である Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)¹⁹⁾が現在進行中であり、その結果が期待される。

文 献

- 1) The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). Arch Intern Med, 157: 2413-2446, 1997.
- 2) Gillin, A.G., Fletcher, P.J., Horvath, J.S. et al.: Comparison of doxazosin and atenolol in mild hypertension, and effects on exercise capacity, hemodynamics and left ventricular function. Am J Cardiol, 63: 950-954, 1989.
- 3) Osaki, J., Haneda, T., Sakai, H., Kikuchi, K.: cAMP-mediated c-fos expression in pressure-overloaded acceleration of protein synthesis in adult rat heart. Cardiovasc Res, 33: 631-640, 1997.
- 4) Neaton, J.D., Grimm, R.H. Jr, Prineas, R.J. et al.: Treatment of mild hypertension study. Final results. JAMA, 270: 713-724, 1993.
- 5) Tanaka, H., Obata, H., Haneda, T.: Effects of regression of left ventricular hypertrophy following atenolol or bunazosin therapy on ischemic cardiac function and myocardial metabolism in spontaneously hypertensive rat. Jpn Circ J, 55: 1233-1245, 1991.

- 6) Pickering, T.G., Levenstein, M., Walmsley, P.: Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of the HALT study. Am J Hypertens, 7: 844-847, 1994.
- 7) Pickering, T.G., Levenstein, M., Walmsley, P.: Differential effects of doxazosin on clinic and ambulatory pressure according to age, gender, and presence of white coat hypertension. Results of the HALT Study. Am J Hypertens, 7: 848-852, 1994.
- 8) Pollare, T., Lithell, H., Selinus, I., Berne, C.: Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. Diabetologia, 31: 415-420, 1988.
- 9) Lithell, H.O.: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. Diabetes Care, 14: 203-209, 1991.
- 10) Malminiemi, K., Lahtela, J.T., Huupponen, R.: Effects of celiprolol on insulin sensitivity and glucose tolerance in dyslipidemic hypertension. Internat J Clin Pharmacol Ther, 32: 156-163, 1995.
- 11) Giordano, M., Matsuda, M., Sanders, L. et al.: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca²⁺ channel antagonists, and α -adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. Diabetes, 44: 665-671, 1995.
- 12) Leren, P., Foss, P.O., Helgeland, A.: Effect of propranolol and prazosin on blood lipids: The Oslo Study. Lancet, 2: 4-6, 1980.
- 13) Kasiske, B.L., Ma, J.Z., Kalil, R.S., Louis, T.A.: Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. Ann Int Med, 122: 133-141, 1995.
- 14) Grimm, R.H., Flack, J.M., Grandits, G.A. et al.: Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. JAMA, 275: 1549-1556, 1996.
- 15) Levy, D., Walmsley, P., Levenstein, M.: Principal results of the hypertension and lipid trial (HALT): A multicenter study of doxazosin in patients with hypertension. Am Heart J, 131: 966-973, 1996.
- 16) Ferrara, L.A., Di Marino, L., Russo, O. et al.: Doxazosin and captopril in mildly hypercholesterolemic hypertensive patients: The doxazosin-captopril in hypercholesterolemic hypertensives Study. Hypertension, 21: 97-104, 1993.
- 17) Grimm, R.H., Grandits, G.A., Prineas, R.J. et al.: Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women: Treatment of Mild Hyper-

- tensive Study (TOMHS). *Hypertension*, 29: 8-14, 1997.
- 18) Langefeld, M.R.W., Brautigam, M., Weidinger, G. et al.: Antihypertensive efficacy and orthostatic tolerance of bunazosin vs nitrendipine: a multicentre double-blind randomized controlled study. *J Hum Hypertens*, 10: 831-836, 1996.
- 19) Davis, B.R., Cutler, J.A., Gordon, D.J. et al.: Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens*, 9: 342-360, 1996.
-